

Rola mózgowego peptydu natriuretycznego w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym

The effect of brain natriuretic peptide in essential hypertension

Summary

The neurohormonal system of natriuretic peptides is involved in cardiovascular regulation. Discovered in 1988 by Sudo brain natriuretic peptide (BNP) is a 32-aminoacid cardiac hormone, separated from N-terminal part of propeptide, named NT-proBNP. The level of BNP in healthy subjects is low. Its level is increased in heart failure, arterial and pulmonary hypertension, renal insufficiency and in elderly. In women the level of BNP is higher than in men of the same age. Past observations show that the levels of BNP and NT-proBNP in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy, lower ejection fraction and diastolic dysfunction is higher. The significance of the natriuretic peptides in patients with hypertension and preserved left ventricular function is largely unknown.

key words: essential hypertension, BNP, left ventricular hypertrophy

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 2, pages 81–87.

Hipotezę, że mięsień sercowy może pełnić rolę narządu endokrynnego, po raz pierwszy wysunięto prawie 50 lat temu. W tym czasie udowodniono, że dylatacja przedsionków serca wiąże się ze zwiększoną natriurezą i zlokalizowano w mikroskopie elektronowym ziarnistości w obrębie kardiomiocytów, obserwowane dotychczas wyłącznie w komórkach narządów endokrynnych. Pierwszy peptyd natriuretyczny — ANP (*atrial natriuretic peptide*) — odkryli w 1981 roku de Bold i wsp. [1], natomiast mózgowy peptyd

natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) wyizolowali z mózgu świni w 1988 roku Sudo i wsp. [2]. W kolejnych badaniach wykazano jednak, że miejscem produkcji BNP są kardiomiocyty, a obwodowe receptory są takie same dla BNP i ANP.

Struktura, pomiary i mechanizm działania mózgowego peptydu natriuretycznego

U ludzi gen dla BNP znajduje się na chromosomie 1 i koduje prohormon proBNP, który składa się ze 108 aminokwasów. Krążący biologicznie aktywny 32-aminokwasowy hormon BNP jest oddzielany od N-końcowej części propeptydu, nazywanej NT-proBNP. Zarówno BNP, jak i NT-proBNP można obecnie oznaczyć metodą radioimmunologiczną lub wykorzystując zjawisko elektrochemiluminescencji przy zastosowaniu magnetycznych cząstek opłaszczonych streptawidyną [3]. Jednak NT-proBNP jest bardziej odporny na degradację proteolityczną i ma lepiej określony okres półtrwania [4].

Głównym źródłem BNP są kardiomiocyty, przede wszystkim komór, w mniejszym stopniu przedsionków serca, chociaż ostatnio wykazano, że zdolność wydzielania BNP mają również fibroblasty znajdujące się w mięśniu sercowym [5].

Mózgowy peptyd natriuretyczny podobnie jak ANP wiąże się z receptorem typu A, powodując wzrost stężenia w komórkach docelowych przekaźnika cGMP, przez który są wywoływane wszystkie biologiczne efekty BNP (tab. I).

Peptyd ten ulega degradacji śródkomórkowo z udziałem receptora ANPR-C (*natriuretic peptide receptor-clearance*). Inną drogą jego eliminacji jest degradacja enzymatyczna przez obojętną endopeptydazę.

Interpretacja wyników oznaczeń peptydów natriuretycznych jest utrudniona ze względu na brak standary-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii CM UJ w Krakowie
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel.: (012) 424–73–00; faks (012) 424–73–20
e-mail: anetaposnik@wp.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Biologiczne efekty BNP [6–11]**Table I.** The biological effects of BNP

Sercowe
↓ włóknienia mięśnia sercowego
↓ wzrostu kardiomiocytów
↓ remodelingu
↓ obciążenia wstępnego
↓ obciążenia następczego
Hemodynamiczne
↓ systemowego i płucnego oporu obwodowego
↓ ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej
↓ późnorozkurczowego ciśnienia w lewej komorze
↓ systemowego i płucnego ciśnienia tętniczego
Neurohormonalne
↓ układu współczulnego (centralnego i obwodowego)
↓ noradrenaliny
↓ endoteliny 1
↓ reniny
↓ aldosteronu
↓ kortykotropiny
↓ wazopresyny argininowej
Nerkowe
kontrola równowagi wodno-elektrolitowej
↑ filtracji kłębuszkowej
↓ reabsorpcji sodu w odcinku dystalnym kanalka
↑ diurezy
↑ natriurezy

zacji metod ich oznaczania. U zdrowych osób stężenie BNP jest niskie i mieści się w zakresie 3–6 pmol/l [12] lub odpowiednio 4,1–21,8 pg/ml według różnych autorów [13]. Stężenia NT-proBNP w zależności od metody są co najmniej 10-krotnie wyższe. Znacząco wzrastają między innymi w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i płucnym, niewydolności nerek, zwężeniu zastawki aortalnej i chorobach płuc przebiegających z prawokomorową niewydolnością serca oraz u ludzi starych [14]. Natomiast u kobiet stwierdza się na ogół nieco wyższe stężenia BNP niż u mężczyzn w odpowiedniej grupie wiekowej. Dane te potwierdzają badania przeprowadzone przez Loke i wsp., z których wynika, że stężenie BNP i NT-proBNP jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn odpowiednio o 25% i 75%, a każde dalsze zwiększenie wieku o 10 lat wiąże się z 74-procentowym wzrostem stężenia NT-proBNP [15].

Uwarunkowania genetyczne a stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego

Wyniki badań przeprowadzonych przez Wanga i wsp. sugerują, że stężenie BNP to cecha dziedziczna, uwarunkowana genetycznie, tak jak inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia (np. hipercholesterolemia rodzinna). Dane pochodzą z analizy materiału obejmującego 1914 osób z 588 rodzin, uczestników badania *Framingham*. Wynika z nich, że za międzyosobniczą zmienność są odpowiedzialne geny, które nie kodują BNP i jego receptorów, zlokalizowane najprawdopodobniej na chromosomie 2 i 12. Aby potwierdzić tę hipotezę, należy przeprowadzić dalsze badania [16].

Z badań przeprowadzonych przez Pitzalisa i wsp. wynika, że u młodych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego występuje niższe stężenie BNP niż u młodych osób nieobciążonych dziedzicznie nadciśnieniem ($M 24 \pm 11$ vs. 38 ± 8 pg/ml, $p < 0,01$; $K 21 \pm 14$ vs. 36 ± 13 pg/ml, $p < 0,05$). Na podstawie otrzymanych wyników wysnuto hipotezę, że obniżona produkcja tego peptydu może mieć kluczowe znaczenie w etiopatogenezie stanu przednadciśnieniowego [17].

Mózgowy peptyd natriuretyczny u chorych z nadciśnieniem tętniczym

W nadciśnieniu tętniczym zostaje uruchomiony łańcuch zjawisk patofizjologicznych, w których odpowiedź neurohormonalna i aktywacja układu współczulnego są decydującym ogniwem, w konsekwencji doprowadzając do przebudowy serca i naczyń. Dlatego też w przebiegu nadciśnienia konieczna jest dokładna ocena dodatkowych czynników ryzyka, powikłań narządowych i chorób współistniejących oraz stratyfikacja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Udowodniono, że stężenie BNP w niewydolności krążenia jest dobrym wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym, ułatwiającym kontrolowanie leczenia. Jeżeli BNP okazałby się równie użyteczny w nadciśnieniu tętniczym, ułatwiłoby to stratyfikację całkowitego ryzyka, czyniąc tę ocenę bardziej precyzyjną [18].

Z opublikowanego w 2003 roku badania Hildebrandta i wsp. wynika, że stężenie NT-proBNP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cechami przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*) w zapisie EKG jest 8-krotnie wyższe niż u osób zdrowych (158 vs. $16,2$ pg/ml; $p < 0,0001$). Wykazuje ponadto znaczącą korelację ze wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass in-*

Tabela II. Badania dotyczące stężenia BNP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym**Table II.** Study connected with the level of BNP in patients with hypertension

Badanie	Rok	Badani	Liczba osób badanych/ kontrola	Oznaczenie	Istotność statystyczna (p)
Hildebrandt i wsp. [19]	2003	z nadciśnieniem tętniczym i cechami LVH w EKG	36/20	NT-proBNP	< 0,0001
Nishikimi i wsp. [20]	1996	z nadciśnieniem tętniczym i z/bez LVH w badaniu echokardiograficznym	90/50	BNP	< 0,005
Kohno i wsp. [21]	1992	z nadciśnieniem tętniczym i z/bez LVH w badaniu echokardiograficznym	63/25	BNP	< 0,05
Cheung i wsp. [22]	1994	z nadciśnieniem tętniczym (> 170/90 mm Hg)	29/25	BNP	< 0,05
Bettencourt i wsp. [27]	1999	z nadciśnieniem tętniczym (≥ 140/90 mm Hg)	36/11	BNP	< 0,0001

LVH, left ventricular hypertrophy, przerost lewej komory

dex) u pacjentów z zachowaną jej funkcją skurczową ($r = 0,47$, $p = 0,0002$) [19].

Zależności te potwierdził między innymi Nishikimi i wsp., którzy w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowali istotnie wyższe stężenie BNP u osób z koncentrycznym przerostem lewej komory ($p < 0,01$) [20].

Również Kohno i wsp. stwierdzili znacząco wyższe stężenia BNP u pacjentów z nadciśnieniem w grupie zarówno z udokumentowanym przerostem, jak i z prawidłową lewą komorą, w porównaniu z osobami bez nadciśnienia ($p < 0,05$). Stężenie BNP w osoczu, podobnie jak w badaniach Hildebrandta i Nishikimi, korelowało z LVMI ($r = 0,85$, $p < 0,01$) [21].

Na wzrost stężenia BNP w przebiegu nadciśnienia tętniczego wskazują także dane pochodzące z badań Cheunga i wsp. ($6,37 \pm 0,48$ vs. $4,96 \pm 0,36$ pg/ml; $p < 0,05$), którzy wykazali ponadto znaczącą korelację między stężeniem BNP i skurczowym ciśnieniem tętniczym ($r = 0,43$, $p = 0,002$) [22] (tab. II).

Czy mózgowy peptyd natriuretyczny może się stać badaniem przesiewowym w nadciśnieniu tętniczym i przerście mięśnia lewej komory serca?

Przerost mięśnia sercowego jest powikłaniem narządowym nadciśnienia i wskaźnikiem zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wczesne wykrycie i interwencja farmakologiczna poprawiają rokowanie chorych. Nadal jednak nie ma szybkiego, powtarzalnego i prostego testu, który byłby wykorzystywany w badaniach przesiewowych do rozpoznania przerostu. Niektóre dane wskazują na przydatność BNP jako markera LVH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Przedstawione w 2002 roku wyniki badania *Framingham* wskazują, że oznaczenie NT-proBNP może być użytecznym testem przesiewowym w populacji ogólnej dla LVH. Ograniczeniem jest jednak wysoki koszt tego typu badań [23]. Z innych danych pochodzących również z badania *Framingham* wynika jednak, że stężenie BNP u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego nie ma wartości predykcyjnej, jeżeli chodzi o rozwój nadciśnienia tętniczego w ciągu 4 lat, i słabo koreluje z ryzykiem progresji choroby nadciśnieniowej [24].

Z badań przeprowadzonych przez Nakamurę i wsp. w grupie 1112 osób z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem wynika, że stężenie BNP jest znacząco wyższe w grupie pacjentów z LVH w porównaniu z grupą bez przerostu ($19,4 \pm 18,9$ vs. $28,2 \pm 28,2$ pg/ml; $p < 0,05$). Czulość i specyficzność w tym badaniu, wynoszące odpowiednio 0,5 i 0,69, wskazują na ograniczoną przydatność oznaczeń BNP jako badania przesiewowego u chorych z nadciśnieniem w celu identyfikacji przerostu lewej komory [25].

Inne dane pochodzą z badań przeprowadzonych przez Yamamoto i wsp. w grupie 94 pacjentów poddanych diagnostyce inwazyjnej choroby niedokrwiennej serca. Czulość i specyficzność dla oznaczeń BNP w grupie chorych z frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) poniżej 45% wynosiła odpowiednio 0,83 i 0,77; dla czasu relaksacji lewej komory serca powyżej 55 m/sek — 0,85 i 0,7 oraz 0,81 i 0,85 dla LVMI powyżej 120 g/m². Te dane wskazują na dużą wartość diagnostyczną oznaczeń BNP w celu wykrycia zmienionej struktury i funkcji lewej komory serca w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą narządową [26].

Także prace przedstawione przez Bettencourta i wsp. wskazują na związek zwiększonej masy mięśnia lewej komory i niewydolności rozkurczowej ze

Tabela III. Badania stężenia BNP u chorych z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca***Table III.** Study connected with the level of BNP and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension

Badanie	Rok	Badani	Liczba osób badanych/ kontrola	Oznaczenie	Istotność statystyczna (p)	Korelacje (r, p)
Talwar i wsp. [35]	2000	z nadciśnieniem tętniczym i LVH*	24/15	NT-proBNP	< 0,0001	n/b
Nishikimi i wsp. [20]	1996	z nadciśnieniem tętniczym i LVH*	25/18	BNP	< 0,01	0,50; < 0,001
Nakamura i wsp. [25]	2003	z nadciśnieniem tętniczym i LVH*	36/248	BNP	< 0,05	0,10; NS
Kohno i wsp. [21]	1992	z nadciśnieniem tętniczym i LVH*	18/30	BNP	< 0,05	0,85; < 0,01
Rivera Otero i wsp. [28]	2003	z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego i LVH*	52/146	BNP	< 0,001	n/b
Uusimaa i wsp. [33]	2004	z nadciśnieniem tętniczym i LVH*	17/80	NT-proBNP	< 0,05	0,30; < 0,01
Luchner i wsp. [29]	2000	z nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego i LVH*	69/371	BNP	< 0,01	0,21; < 0,01

n/b — nie badano

*rozpoznanie LVH na podstawie badania echokardiograficznego

zwiększonym stężeniem BNP. Zdaniem autorów peptyd ten może mieć dużą wartość diagnostyczną w ocenie remodelingu lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego [27].

Rivera Otero i wsp. potwierdzili, że u pacjentów z LVH stężenie NT-proBNP jest znacząco wyższe niż u osób bez LVH (202 ± 209 vs. 148 ± 286 pg/ml; $p < 0,001$), natomiast analizując grupę z LVH, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między osobami z prawidłowym ciśnieniem i osobami z nadciśnieniem tętniczym (199 ± 201 vs. 205 ± 220 pg/ml; $p = \text{NS}$), co sugeruje, że czynnikiem powodującym wzrost stężenia BNP u chorych z nadciśnieniem jest LVH [28].

Według Luchnera i wsp., najwyższe stężenie BNP występuje u osób z LVH i niską EF ($< 22\%$), co potwierdza użyteczność BNP jako badania przesiewowego także u osób z LVH i niską EF w przebiegu nadciśnienia [29] (tab. III).

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory a stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory należy do najwcześniejszych powikłań nadciśnienia. Jej przyczynami są między innymi: pogrubienie mięśnia sercowego, zmiana jego struktury histologicznej oraz relatywne niedokrwienie mięśnia, powodujące niedobory substancji wysokoenergetycznych niezbędnych do prawidłowego przebiegu relaksacji. Niewydolność rozkurczowa jest zaburzeniem czynnościowym serca związanym z podwyższonym stę-

żeniem wielu czynników neurohormonalnych, zwłaszcza w sytuacji dodatkowego obciążenia, jakim jest wysiłek fizyczny. W badaniach Kosmali i wsp. istotny wzrost stężenia BNP podczas trwania próby wysiłkowej wykazano tylko w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym. Główną przyczyną uwolnienia BNP w czasie wysiłku fizycznego jest rozciągnięcie ścian komór w następstwie większego obciążenia spowodowanego między innymi wzrostem ciśnienia tętniczego [30].

Wyniki badań przeprowadzonych przez Mottram i wsp. wskazują na ograniczenia związane z oceną BNP w testach przesiewowych w diagnostyce niewydolności rozkurczowej. Dane te pochodzą z badania przeprowadzonego w grupie 72 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dusznością wysiłkową oraz $EF \geq 50\%$, z których u 38 na podstawie badania echokardiograficznego rozpoznano izolowaną niewydolność rozkurczową. Osoby te charakteryzowały się wyższymi wartościami stężenia BNP (46 ± 48 vs. 20 ± 20 pg/ml, $p = 0,004$), jednak aż u 79% z nich BNP mieściło się w przedziale wartości prawidłowych, co ogranicza wartość diagnostyczną tego parametru u pacjentów z nadciśnieniem i objawami sugerującymi łagodną niewydolność serca [31].

Tę zależność potwierdzają również badania Lubiana i wsp. Z przedstawionych danych wynika, że u pacjentów z niewydolnością rozkurczową występuje wyższe stężenie BNP niż u osób z prawidłową funkcją lewej komory (286 ± 31 vs. 33 ± 3 pg/ml; $p < 0,001$). Ponadto chorzy z objawami niewydolności serca charakteryzują się wyższym stężeniem BNP niż osoby, u których nie występują objawy ($p < 0,05$) [32].

Również Uusimaa i wsp. wskazują na potencjalną wartość diagnostyczną BNP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością rozkurczową lub LVH. Z przeprowadzonych przez nich badań wynika, że u chorych z LVH i niewydolnością rozkurczową serca stężenie BNP było wyższe niż u osób bez LVH i dysfunkcji rozkurczowej ($p < 0,05$) [33].

Związek mózgowego peptydu natriuretycznego z niewydolnością skurczową serca

Stężenie BNP jest parametrem, który zależy również od stopnia zaawansowania dysfunkcji skurczowej, co potwierdzono u pacjentów z niewydolnością krążenia [34].

Z danych przedstawionych przez Talwara i wsp. wynika, że NT-proBNP może być również użytecznym narzędziem diagnostycznym dla niewydolności skurczowej lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem. W opublikowanym w 2000 roku badaniu autorzy zwrócili uwagę, że u osób bez niewydolności skurczowej lewej komory stężenie NT-proBNP jest niższe niż w grupie z jej upośledzoną funkcją skurczową ($p < 0,0001$). Czulość i specyficzność dla BNP powyżej 245 fmol/ml oceniono odpowiednio na 1,00 i 0,74, podczas gdy zakres wartości referencyjnych wynosił 53,6–159,7 fmol/ml [35].

Wartość prognostyczna mózgowego peptydu natriuretycznego w nadciśnieniu tętniczym

Istnieją liczne doniesienia na temat wartości prognostycznej BNP i NT-proBNP w niewydolności serca i ostrych zespołach wieńcowych, jednak dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących wartości prognostycznej tych wskaźników w nadciśnieniu tętniczym. Suzuki i wsp. zwrócili uwagę na silną korelację między stężeniem BNP a występowaniem przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów zarówno z nadciśnieniem tętniczym i LVH, jak i z nadciśnieniem bez LVH [36].

Dane te potwierdzają wyniki pochodzące z analizy podgrupy badania *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) (183 pacjentów z nadciśnieniem i LVH). NT-proBNP było dobrym wskaźnikiem prognostycznym złożonych punktów końcowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udary mózgu i zawały serca niezakończone zgonem. Stężenie NT-proBNP powyżej 21,8 pmol/ml wiązało się z większą często-

ścią poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (19,6 vs. 7,7%; $p < 0,05$) [37].

Mózgowy peptyd natriuretyczny a wtórne nadciśnienie tętnicze

Stężenie BNP jest wyższe u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym niż u pacjentów z pierwotnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym ($25 \pm 9,3$ vs. $4,7 \pm 0,6$ pmol/l, $p < 0,001$). Jednak ze względu na małą czulość tego badania w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym (0,58 przy wartości progowej 9,8 pmol/l) nie ma wartości jako badanie przesiewowe [38].

Wpływ otyłości na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego

Otyłość dobrze koreluje ze wzrostem częstości nadciśnienia tętniczego. Kluczową rolę w rozwoju nadciśnienia w przebiegu otyłości spełnia zwiększona aktywność układu współczulnego i renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz retencja sodu i wody, będąca konsekwencją zaburzonej gospodarki wodno-elektrolitowej. Peptydy natriuretyczne są istotnymi regulatorami homeostazy wodno-sodowej i aktywacji neurohormonalnej. Z badań przeprowadzonych przez Wanga i wsp. w grupie 3389 osób wynika, że u osób z otyłością występuje niższe stężenie BNP (u mężczyzn o 40%, $p < 0,001$; u kobiet o 38%, $p < 0,001$) niż u osób z BMI poniżej 25 kg/m². Ponadto stężenie BNP jest 6–27% wyższe u chorych z nadciśnieniem w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [39].

Wpływ leczenia na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego. Czy peptyd ten może być użyteczny w kontrolowaniu leczenia w nadciśnieniu tętniczym?

Spadek stężenia BNP w przebiegu leczenia niewydolności serca wiąże się z mniejszym odsetkiem ponownych hospitalizacji i lepszym rokowaniem. Kontrolowanie BNP w przebiegu leczenia dysfunkcji rozkurczowej może dostarczyć wartościowych informacji dotyczących skuteczności leczenia i dalszego rokowania także u chorych z nadciśnieniem tętniczym [40].

Nieliczne doniesienia potwierdzają przydatność oznaczeń BNP w monitorowaniu przebiegu leczenia. Kohno i wsp. stwierdzili znaczące obniżenie stę-

żenia BNP ($p < 0,01$) i wartości LVMI ($p < 0,05$) po roku leczenia za pomocą temocaprilu (inhibitor konwertazy angiotensyny niezarejestrowany w Polsce). Zmiany stężenia BNP znacząco korelowały ze zmniejszeniem wartości LVMI po roku leczenia ($r = 0,80$; $p < 0,01$) [41]. Podobne wyniki uzyskali Kohno i wsp., stosując przez rok inne leki z grupy inhibitorów ACE — enalapril i lisinopril, które spowodowały istotne obniżenie stężenia BNP ($p < 0,05$) i redukcję LVMI ($p < 0,05$). Ponownie zauważono ścisłą korelację między redukcją LVMI a stężeniem osocznego BNP ($r = 0,93$, $p < 0,01$). Zmiany stężenia BNP odzwierciedlały więc regresję LVH [42].

Także podczas kilkumiesięcznego stosowania losartanu nastąpiło znaczące obniżenie stężenia NT-proBNP i BNP ($p < 0,001$), które towarzyszyło redukcji LVMI ($p < 0,001$). Nie obserwowano tego efektu w grupie leczonej za pomocą atenololu [43].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania nad BNP jako wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym u chorych z nadciśnieniem tętniczym dotyczyły pacjentów z LVH. Dostępne są tylko pojedyncze doniesienia o wykorzystaniu pomiarów BNP u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Tymczasem jest to grupa różnorodna, o niejednakowej patofizjologii, objawach i rokowaniu, dla której poszukuje się nowych, sprawdzających się w praktyce klinicznej niezależnych wskaźników prognostycznych. Wczesny pomiar stężenia BNP we krwi, razem z pomiarem innych uznanych wskaźników biochemicznych (m.in. białka C-reaktywnego), mógłby dawać pełniejszy obraz stanu chorego i mieć dalsze implikacje terapeutyczne. Pomiar stężenia BNP może się stać precyzyjnym narzędziem do stratyfikacji ryzyka wystąpienia niepomyślnych incydentów, takich jak zgon z przyczyn sercowych, zawał czy niewydolność serca.

Streszczenie

Peptydy natriuretyczne stanowią układ neurohormonalny związany z regulacją krążenia. Odkryty w 1988 roku przez Sudoh i wsp. mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) jest 32-aminokwasowym hormonem, oddzielanym od N-końcowej części propeptydu nazywanej NT-proBNP. U zdrowych osób stężenie BNP jest niskie. Znacząco wzrasta między innymi w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i płucnym, niewydolności nerek

i u ludzi w podeszłym wieku. U kobiet stwierdza się wyższe stężenia BNP niż u mężczyzn w odpowiedniej grupie wiekowej. Dotychczasowe obserwacje wskazują na wyższe stężenia BNP i NT-proBNP u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca oraz z niewydolnością rozkurczową. Aktualnie jest mało danych na temat znaczenia diagnostycznego i prognostycznego peptydów natriuretycznych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową funkcją lewej komory serca.

słowa kluczowe: pierwotne nadciśnienie tętnicze, BNP, przerost lewej komory serca

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 2, strony 81–87.

Piśmiennictwo

1. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H.A. Rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981; 28: 89–94.
2. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
3. Hall Ch. Essentials biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 257–260.
4. Naskalski J.W. Postępy w diagnostyce laboratoryjnej w 2003 roku. *Medycyna Praktyczna* 2004; 1: 43–48.
5. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K., Noser J.A., Catiotti A., Costello-Boerrigter L.C. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ. Res.* 2002; 91: 1127–1134.
6. Azzazy H.M., Christenson R.H. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8: 315–320.
7. Tabbibizar R., Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 340–345.
8. Pidgeon G.B., Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A., Yandle T.G., Frampton C. Differing metabolism and bioactivity of atrial and brain natriuretic peptides in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 906–913.
9. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–322.
10. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 261–268.
11. Woźakowska-Kapłon B., Opolski G. Peptydy natriuretyczne w migotaniu przedsionków. Aktualny stan wiedzy i kierunki badań. *Kardiolog. Pol.* 2004; 60: 154–157.
12. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40: 752–760.
13. Naskalski J.W. Oznaczanie peptydów natriuretycznych w laboratorium klinicznym. *Badanie i Diagnostyka* 2002; 12: 94–96.
14. Grabowski M., Orłowska-Baranowska E. Peptyd natriuretyczny typu B w przerście mięśnia lewej komory serca. *Folia Kardiolog.* 2003; 4: 431–436.
15. Loke I., Squire I.B., Davies J.E., Ng L.L. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 599–606.

16. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. i wsp. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108: 13–16.
17. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Massari F. i wsp. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J. Hypertens.* 2001; 19: 143–148.
18. Yancy C.W. Practical considerations for BNP use. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8: 369–373.
19. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M., Wachtell K., Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension—a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 313–317.
20. Nishikimi T., Yoshihara F., Morimoto A. i wsp. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22–30.
21. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. i wsp. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1992; 92: 29–34.
22. Cheung B.M., Brown M.J. Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1994; 12: 449–454.
23. Vasan R.S., Benjamin E.J., Larson M.G. i wsp. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252–1259.
24. Freitag M.H., Larson M.G., Levy D. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 41: 978–983.
25. Nakamura M., Tanaka F., Yonezawa S., Satou K., Nagano M., Hiramori K. The limited value of plasma B-type natriuretic peptide for screening for left ventricular hypertrophy among hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 1025–1029.
26. Yamamoto K., Burnett J.C., Jougasaki M. i wsp. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
27. Bettencourt P., Ferreira A., Sousa T. i wsp. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 1999; 69: 169–177.
28. Rivera Otero J.M., Talens-Visconti R., Salvador A. i wsp. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96: 265–271.
29. Luchner A., Burnett J.C., Jougasaki M. i wsp. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1121–1128.
30. Kosmala W., Spring A., Zyśko D., Halawa B., Witkowska M. Pierwotne nadciśnienie tętnicze. Wpływ wysiłku na funkcję rozkurczową serca i stężenie wybranych wskaźników neurohormonalnych. *Kardiologia Pol.* 1999; 50: 220–229.
31. Mottram P.M., Leano R., Marwick T.H.. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 1434–1438.
32. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy P. i wsp. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
33. Uusimaa P., Tokola H., Ylitalo A. i wsp. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2004; 97: 251–256.
34. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. i wsp. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
35. Talwar S., Siebenhofer A., Williams B., Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000; 83: 278–282.
36. Suzuki M., Hamada M., Yamamoto K., Kazatani Y., Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 669–676.
37. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1597–1604.
38. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R., Hartikainen J. NT-proANP and BNP in renovascular and in severe and mild essential hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* 2003; 26: 34–41.
39. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. i wsp. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
40. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. i wsp. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–391.
41. Kohno M., Minami M., Kano H. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular parameters and circulating brain natriuretic peptide in elderly hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 2000; 49: 1356–1360.
42. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. i wsp. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am. J. Med.* 1995; 98: 257–265.
43. Dahlöf B., Zanchetti A., Diez J. i wsp. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1855–1864.